

**(54) GRANULE HAVING COATING LAYER**

(11) 4-282312 (A) (43) 7.10.1992 (19) JP

(21) Appl. No. 3-67693 (22) 8.3.1991

(71) EISAI CO LTD (72) KATSUMI NITTA(3)

(51) Int. Cl<sup>5</sup>. A61K9/50, A61K9/52, A61K31/55, A61K47/26, A61K47/32, A61K47/36, A61K47/38

**PURPOSE:** To provide a granular substance effective for eliminating bitter taste and decreasing rough feeling to the palate.

**CONSTITUTION:** The objective granule is produced by coating a core substance with a pharmaceutical agent and covering the coated core with a polymeric substance. The polymeric substance is e.g. a substance soluble in stomach such as aminoalkyl methacrylate, an enteric substance such as cellulose acetate phthalate or a polymeric substance soluble independent of pH such as methyl cellulose. The core substance is e.g. starch having an average particle size of 30-150 $\mu$ m.

**(54) HYPOTENSOR**

(11) 4-282313 (A) (43) 7.10.1992 (19) JP

(21) Appl. No. 3-45122 (22) 11.3.1991

(71) AJINOMOTO CO INC (72) RYUICHI KATO(4)

(51) Int. Cl<sup>5</sup>. A61K31/195, C07C279/14

**PURPOSE:** To provide a hypotensor which can be continuously administered over a long period without causing side effect.

**CONSTITUTION:** The objective hypotensor is composed mainly of L-arginine or its pharmacologically permissible salt, e.g. salt of an inorganic acid (e.g. hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid and phosphoric acid), an organic acid (e.g. acetic acid, lactic acid, citric acid, tartaric acid, maleic acid, fumaric acid and monomethyldisulfuric acid), an inorganic base (e.g. sodium, potassium, calcium or ammonium) and an organic base (e.g. ethylenediamine, propylenediamine, mono- or triethanolamine and mono- or dialkylethanolamine). The hypotensor can be administered by oral administration, intravenous injection, rectal infusion, etc. The daily dose of the active substance for adult is 0.1-100g, preferably 20-60g. The above compound is being widely used as a component for amino acid transfusion and the objective hypotensor may be used in combination with the transfusion.

**(54) AGENT FOR IMPROVING CEREBRAL FUNCTION**

(11) 4-282314 (A) (43) 7.10.1992 (19) JP

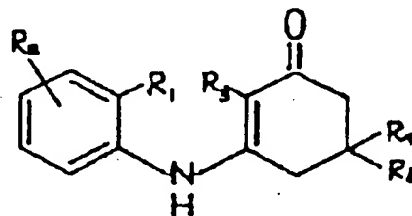
(21) Appl. No. 3-69419 (22) 11.3.1991

(71) NIKKEN CHEM CO LTD (72) KENICHI SUZUKI(5)

(51) Int. Cl<sup>5</sup>. A61K31/275, A61K31/135, C07C225/24, C07C255/58

**PURPOSE:** To obtain a cerebral function improving agent, especially a therapeutic agent for sequela of cerebral apoplexy by using a specific 3-amino-2-cyclohexenone derivative as an active component.

**CONSTITUTION:** The objective cerebral ischemia improving agent contains a compound of formula (R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are H, halogen, CN, NO<sub>2</sub> or 1-3C alkoxy; R<sub>3</sub> to R<sub>5</sub> are H or methyl; preferably R<sub>1</sub> is halogen and R<sub>2</sub> is H or halogen, R<sub>1</sub> is NO<sub>2</sub> and R<sub>2</sub> is H, NO<sub>2</sub> or halogen, R<sub>1</sub> is CN and R<sub>2</sub> is H, CN or halogen, all of R<sub>1</sub> to R<sub>3</sub> are H, or R<sub>3</sub> is H and R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> are methyl) as an active component. The compound prolongs the survival time under hypoxic load and the survival time to KCN death and exhibits considerable effect to cerebral ischemia. The cerebral ischemia improving agent can be administered by proper methods such as oral or parenteral administration. The daily dose of the above compound for adult is 5-500mg (preferably 5-50mg) for oral administration and 1-100mg (preferably 1-10mg) for parenteral administration.



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-282312

(43) 公開日 平成4年(1992)10月7日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K	9/50	A	7329-4C	
	9/52	A	7329-4C	
	31/55		7252-4C	
	47/26	B	7329-4C	
	47/32	D	7329-4C	

審査請求 未請求 請求項の数13(全 4 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平3-67693	(71) 出願人	000000217 エーザイ株式会社 東京都文京区小石川4丁目6番10号
(22) 出願日	平成3年(1991)3月8日	(72) 発明者	新田 克己 岐阜県羽島郡笠松町長池字松ヶ枝572-2
		(72) 発明者	青木 茂 岐阜県羽島郡岐南町上印食3-141舞夢 I I I - 2
		(72) 発明者	上杉 恵三 愛知県丹羽郡扶桑町大字南山名字宮西157
		(72) 発明者	小沢 博 愛知県一宮市大字丹羽字井端1226-59

(54) 【発明の名称】 コーティング層を有する粒状物

(57) 【要約】

【目的】 苦みを防止し、口腔内におけるザラ感を軽減した粒状物を提供する。

【構成】 芯物質に薬物を被覆し、その上に更に高分子物質を被覆した粒状物。高分子物質には、アミノアルキルメタクリレートなどの胃溶性高分子物質、セルロースアセテートフタレートなどの腸溶性高分子物質、メチルセルロースなどのpHの影響を受けずに溶解する高分子物質を用いることができる。また、芯物質には平均粒子径30～150μmのでんぷんなどを用いることができる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 芯物質に薬物を被覆し、その上に更に高分子物質を被覆した粒状物

【請求項2】 高分子物質が胃溶性高分子物質である請求項1記載の粒状物。

【請求項3】 高分子物質が腸溶性高分子物質である請求項1記載の粒状物。

【請求項4】 高分子物質が溶液のpHの影響を受けずに溶解する高分子物質である請求項1記載の粒状物。

【請求項5】 胃溶性高分子物質が、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートである請求項1または2記載の粒状物。

【請求項6】 腸溶性高分子物質が、メタクリル酸アクリル酸エチルコポリマー、メタクリル酸メタアクリル酸メチルコポリマー、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートから選ばれる1種もしくは2種以上の腸溶性高分子物質である請求項1または3記載の粒状物。

【請求項7】 溶液のpHの影響を受けずに溶解する高分子物質がヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロースから選ばれる1種もしくは2種以上の高分子物質である請求項1または4記載の粒状物。

【請求項8】 薬物が苦みを有する薬物である請求項1から7いずれか1項記載の粒状物。

【請求項9】 薬物がS-(+)-(2-クロロフェニル)-3-シクロプロパンカルボニル-8,11-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-8H-ピリド- [4,3:4,5]チエノ [3,2-f] [1,2,4]トリアゾロ [4,3-a] [1,4]ジアゼピンである請求項1から7いずれか1項記載の粒状物。

【請求項10】 芯物質が、平均粒径30~150 $\mu$ mの芯物質である請求項1から9いずれか1項記載の粒状物。

【請求項11】 芯物質が、でんぷんまたは乳糖0である請求項1から10いずれか1項記載の粒状物。

【請求項12】 芯物質に薬物を被覆し、その上に更に高分子物質を被覆した粒状物を使用することを特徴とする顆粒剤。

【請求項13】 芯物質に薬物を被覆し、その上に更に高分子物質を被覆した粒状物を使用することを特徴とする錠剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は芯物質に薬物を被覆し、更に高分子物質を被覆した粒状物に関する。

## 【0002】

【従来技術】 胃液により容易に分解する薬物や苦みを有する薬物を顆粒剤に製する場合に、顆粒剤に種々の物質を被覆する技術が知られている。更に、苦みを防ぐ方法としてはマイクロカプセル化による方法も知られている。

## 【0003】

【本発明が解決しようとする問題点】 しかしながら、顆粒に被覆する方法は、顆粒が不定形であり、多数の鋭角な箇所を有するために、顆粒表面を覆い尽くすことは困難である。ヒトの味覚は非常に鋭敏であり、特に苦みは極微量で感じるため、苦みを防止した顆粒剤を製するためには被覆層を厚くすることが必要である。更に、顆粒剤に不溶性の被覆を施した場合には、口に含んだ際にザラ感があり、嚥下した後も口腔内に残ると歯間にはさまり不快感を与えるなどその服用感には多大の問題を有している。一方、マイクロカプセル化による方法は、製法が複雑であるうえ、残留溶媒の除去が困難であるなどの欠点を有している。本発明者らは鋭意検討の結果、下記の方法を採用することにより、上記欠点を解決できることを見いだし本発明を完成した。

## 【0004】

【課題を解決するための手段】 すなわち、本発明は芯物質に薬物を被覆し、その上に更に高分子物質を被覆する粒状物である。更に詳しくは、芯物質に薬物を被覆し、更にその上に溶媒にとかした高分子物質を適当な手段により被覆することにより、苦みを防止し、更に口腔内におけるザラ感も軽減した粒状物である。この、苦みを防止し、口腔内におけるザラ感を軽減することがすなわち本発明の目的である。

【0005】 本発明における高分子物質は、胃溶性、腸溶性もしくは皮膜を形成できpHの影響を受けずに溶解する高分子物質を用いることができ、特に限定されない。胃溶性物質としては、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートなどを挙げることができ、腸溶性物質としては、メタクリル酸アクリル酸エチルコポリマー、メタアクリル酸メタアクリル酸メチルコポリマー、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートなどを挙げることができ、更に皮膜を形成できpHの影響を受けずに溶解する高分子物質としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロースなどを挙げることができる。

【0006】 本発明による薬物とは、苦みもしくは収斂性を有する薬物であり、更に胃酸により容易に分解する薬物も含まれる。苦みもしくは収斂性を有する薬物としては塩酸アゼラスチン、塩酸ピフェメラン、S-(+)-(2-クロロフェニル)-3-シクロプロパンカルボ

ニル-8、11-ジメチル-2、3、4、5-テトラヒドロ-8H-ピリド- [4, 3 : 4, 5] チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン、硫酸キニジンなどを挙げることができる。胃酸により容易に分解する薬物としては、種々の酵素薬物、ピリジン誘導体構造を有する胃酸分泌抑制薬などを挙げることができる。

【0007】本発明における芯物質とは、平均粒子径が30~150 $\mu$ mである芯物質を意味し、好ましくは40~100 $\mu$ m、より好ましくは40~80 $\mu$ mの粒子である。芯物質の由来物は特に限定されず、でんぶん、乳糖、マンニトールなどを挙げることができるが、比較的滑らかな表面を有するでんぶんを特に好ましい例として挙げることができる。

【0008】本発明にかかる粒状物の製造には、流動層造粒装置など一般に使用される装置を用いることができる。例えば、平均粒子径50 $\mu$ mのでんぶん粒子を流動層造粒装置中で流動させ、エタノールに溶解したS-(+)-(2-クロロフェニル)-3-シクロプロパンカルボニル-8、11-ジメチル-2、3、4、5-テトラヒドロ-8H-ピリド- [4, 3 : 4, 5] チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピンをスプレーして吸着させ、被覆された粒状物を得る。得られた粒状物を更に流動層造粒装置中で攪拌しながら、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーをエタノールに溶解した液をスプレーして、胃溶性物質が被覆された粒状物を得る。得られた粒状物を口に含んでも苦みはなく、ザラ感も感じられない。本発明にかかる粒状物に施される被覆層の被覆前の粒状物に対する割合は、その形状によるため一概にいいえないが、一般に1%以上であり、好ましくは10%以上、より好ましくは15%以上である。被覆量の上限は特に限定されず、苦みが防止できる量以上ならば作業効率、コストなどの点からできるだけ少ない方が好ましい。粒状物の形状が滑らかで球形に近いほど少量の被覆層により効果的に苦みを防止できる。胃酸により分解される薬物の場合は分解を防げるまで被覆する必要がある。本発明にかかる粒状物は、賦形剤等を加えて顆粒剤とし、さらに通常用いられる手段により錠剤とすることもできる。

#### 【0009】

【作用】本発明による被覆した粒状物は苦み及び収斂性がなくまた口腔内でザラ感のない非常に服用しやすい粒状物である。

#### 【0010】

【実施例】以下に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説  
表1

被験者1 被験者2 被験者3 被験者4 被験者5

明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

#### 実施例1

流動化混合機（カワタ社製）に馬鈴薯でんぶん1800gを入れ、100mlのエタノールにS-(+)-(2-クロロフェニル)-3-シクロプロパンカルボニル-8、11-ジメチル-2、3、4、5-テトラヒドロ-8H-ピリド- [4, 3 : 4, 5] チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン20gを溶解した溶液を加え吸着させ、棚式乾燥機（三和化機工業）により60℃で8時間乾燥させた。100メッシュ篩で篩過後、上記吸着物に微量のステアリン酸マグネシウムを加え、流動化混合機により混合して流動層装置（フロイント製）に投入し、加温して流動させながら2%アミノアルキルメタアクリレートコポリマーのエタノール溶液をスプレーし被覆した粒状物を得た。被覆量は粒状物に対し20%とした。

#### 【0011】実施例2

実施例1で得られた被覆した粒子300g、乳糖480g、白糖240g、マンニトール240g、コーンスターチ150gを流動層装置により混合後、2%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液を噴霧しながら造粒して乾燥し、32メッシュの篩いで整粒し、顆粒剤を得た。

#### 【0012】対照例1

乳糖770g、マンニトール380g、白糖380g、コーンスターチ380g、ヒドロキシプロピルセルロース60gを流動層造粒装置により混合したものに、S-(+)-(2-クロロフェニル)-3-シクロプロパンカルボニル-8、11-ジメチル-2、3、4、5-テトラヒドロ-8H-ピリド- [4, 3 : 4, 5] チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン20gを水-エタノール溶液1000gに溶解した溶液をスプレーして造粒後、乾燥し、32メッシュの篩いにより整粒した。次に2%アミノアルキルメタアクリレートコポリマーのエタノール溶液を流動層装置を使用してスプレーし、被覆した粒状物を得た。被覆量は粒状物に対し20%とした。

#### 【0013】

【発明の効果】本発明の効果を以下の試験例により説明する。

#### 試験例1

実施例2及び対照例で得た粒状物1gを口に含み、約20秒後に口腔内の内容物を吐き出し口をすすぎ、この時の苦みに対する官能試験を行った。試験は被験者5人で行った。結果を表1に示した。

#### 【0014】

5						6
実施例2	±	-	±	-	-	
対照例1	+	+	+	+	+	

- ; 苦みを感じない

± ; わずかに苦みを感じる

+ ; 苦みを感じる

表1より明らかなように、本発明による粒状物は十分な苦み防止効果を有している。

【0015】試験例2

\* 実施例2及び対照例で得た粒状物1gを口に含み、この時のザラ感に対する官能試験を行った。試験は被験者5人で行い、結果を表2に示した。

表2

	被験者1	被験者2	被験者3	被験者4	被験者5
実施例2	±	-	±	-	-
対照例1	+	+	+	+	+

- ; ザラ感を感じない

± ; わずかにザラ感を感じる

+ ; ザラ感を感じる

表2に示した結果より、本発明による粒状物は、ザラ感 20 が少ないことが明らかである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>5</sup>

A 6 1 K 47/36

47/38

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

B 7329-4C

D 7329-4C